

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. Kurt N e u b e r t

Mitosen-Tagesrhythmik
im Spinalpendym der
erwachsenen weißen Maus.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ludwig S c h r e m l
aus

Marktredwitz

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY

Würzburg 1959

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0220

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. Kurt N e u b e r t

Mitosen-Tagesrhythmik
im Spinalpendym der
erwachsenen weißen Maus.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ludwig S c h r e m l
aus
Marktredwitz

Würzburg 1959

Referent: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff.

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Neubert.

Tag der Promotion:

23. 1. 59

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Meinen Eltern gewidmet.

Mitosen-Tagesrhythmik im Spinalependym
der erwachsenen weißen Maus.

Tagesrhythmische Schwankungen von Lebensäußerungen sind seit jeher bekannte Naturerscheinungen. Einfache Beispiele dieser Tagesrhythmik, synonym: Tagesperiodik, sind das tägliche Öffnen und Schließen von Blüten, sowie der Wechsel von Wach- und Schlafzustand bei Tier und Mensch. Da diese Erscheinungen sich offensichtlich im Rhythmus der Erddrehung wiederholen, glaubte man anfangs, in mit der Erddrehung gekoppelten Phänomenen, wie Tag und Nacht, Abkühlung und Erwärmung, die Ursache des biologischen Tagesrhythmus sehen zu dürfen. Die Ausschaltung solcher *e x o g e n e r* Faktoren hätte bei Zutreffen dieser Annahme den Rhythmus zum Erlöschen bringen müssen. Die Ergebnisse botanischer Studien erweckten jedoch schon bald erste Zweifel an der Richtigkeit dieser Auffassung. 1759 entdeckte ZINN (zit. b. BUNNING) die Fortdauer tagesperiodischer Blattbewegungen trotz gleichbleibender Licht- und Temperaturverhältnisse. Im 19. Jahrhundert nahm die experimentelle Biologie einen außerordentlichen Aufschwung und erbrachte bald weitere Hinweise auf *e n d o g e n e*, z. T. erblich festgelegte Komponenten im rhythmischen Geschehen. Während noch die Diskussion andauerte, ob solche endogene Faktoren in der pflanzlichen Tagesperiodik überhaupt eine Rolle spielten oder nicht, erschienen bereits die ersten experimentellen Untersuchungen an tierischem Material. KIESEL (zit. b. BÜNNING) gelang es 1894,

die Fortdauer der Pigmentwanderung bei Arthropoden trotz fehlendem Hell-Dunkelwechsel nachzuweisen und damit das bisherige, rein spekulative Stadium der zoologischen Forschung auf diesem Gebiete abzuschließen, das schon um die Mitte des vorangegangenen Jahrhunderts eine endogen-tagesperiodische Laufaktivität angenommen, aber nicht bewiesen hatte. Es folgten, zunächst zögernd, Untersuchungen über das Zeitgedächtnis der Bienen und über die Wanderung des Irispigmentes im Facettenauge (FOREL 1910, DEMOLL 1911, zit. b. BÜNNING). Durch Arbeiten über den Tagesgang der Körpertemperatur bei regelwidriger Lebensweise (BENEDICT und SNELL 1902), über das Verhalten von Körpertemperatur, Puls, Blutdruck, Grundumsatz und Nierensekretion in der Polarnacht (VÖLKER 1927) und ähnliche Probleme wurde auch der Mensch in zunehmendem Maße zur Erforschung endogener Anteile der Tagesperiodik herangezogen. Doch erst Untersuchungen von FORSGREN (1928), BELING (1929), WELSH (1930), KALMUS (1934), BÜNNING (1935) (Literatur s. b. BÜNNING) und anderer über die verschiedensten tagesperiodischen Funktionen bei Tier und Mensch entfesselten eine wahre Flut von Veröffentlichungen über das Problem des Tagesrhythmus. In jüngster Zeit haben besonders ASCHOFF, BÜNNING, JORES, MENZEL, de RUDDER et. al. diese Arbeiten fortgesetzt.

Neben der Tatsache, daß einige Tiere, wie z. B. Ameisen, eine rein exogen ausgelöste Tagesperiodik zeigen, beweist die genau 24-stündige Periodendauer und die Phasenübereinstimmung tagesrhythmischer Funktionen (MENZEL) eine Wirksamkeit von der Erddrehung abhängiger *e x o g e n e r* Faktoren. Diese

synchronisieren als "Zeitgeber" die biologische Tagesperiodik mit der Ortszeit und umfassen alle reizwirksamen, "mit der Erddrehung gekoppelten, periodischen Umwelteinflüsse kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Art" (ASCHOFF 1954). Wichtigste der etwa 40 bis heute bekannten "Zeitgeber" sind der Hell-Dunkelwechsel und tageszeitliche Temperaturschwankungen. Dazu kommen jedoch noch solche "soziologisch- psychologischer" Natur (ASCHOFF), deren Entdeckung die Annahme eines Einflusses unbekannter "kosmischer" Faktoren, welche die Tagesperiodik unter allen Umständen "ortszeitgetreu" ablaufen lassen sollten, überflüssig machte. Damit waren die zur Erforschung einer endogenen Tagesperiodik unabdingbar notwendigen, konstanten Versuchsbedingungen erstmalig möglich geworden. Die tägliche Geräusch-Periodik der Umwelt, die Handhabung durch den Menschen bei Pflege und Fütterung sind Beispiele "soziologisch-psychologischer Zeitgeber" beim Tier. Dem Menschen genügt die gedankliche Verbindung zur Umwelt, ja allein die Kenntnis der Tageszeit, um mit dem normalen Tageslauf seiner Umgebung in Verbindung zu bleiben (ASCHOFF 1955 b). Denken und Bewußtsein erschweren damit in noch höherem Maße als beim Tier die zum Beweis gegen die Wirksamkeit unbekannter "kosmischer" Einflüsse erforderliche Loslösung von allen Zeitgebern. Auch bei Nachtarbeit und Schlaf am Tage weiß sich der Mensch im Gegensatz zum normalen Tageslauf seiner Umgebung. Deshalb zeigt sein Organismus, auch nach längerer Gewöhnung an einen paradoxen Tageslauf, keine Phasenumkehr seiner unwillkürlichen tagesperiodischen Funktionen (BENEDICT und SNELL). Eine

derartige Phasenumkehr, bzw. Phasenverschiebung gelingt aber im Prinzip, wenn man beispielsweise einer Versuchsperson, nach kurzer Ausschaltung ihres Bewußtseins mittels Narkose, eine gegenüber der Ortszeit verstellte Zeitskala anbietet (EIFF zit. b. ASCHOFF 1955 b). Danach würde auch beim Menschen kein unbekannter, "kosmischer" Einfluß mehr die Versuchsbedingungen erschweren können.

Schwieriger als die exogenen, lassen sich e n d o g e n e Faktoren im tagesrhythmischen Geschehen nachweisen, wobei der Forschung am Menschen aus oben erwähnten Gründen die größten Schwierigkeiten entgegenstehen. Die Beobachtung, daß auf Reisen die Tagesperiodik des Ausgangsortes in keiner Weise nachzuwirken schien, ließ noch 1935 de RUDDER und PETERSEN "einen inneren Automatismus ausschließen". Das gilt jedoch nur für einen langsamen Ortswechsel. Um einen endogenen Anteil am Tagesrhythmus definitiv auszuschließen, forderte deswegen JORES 1938, "einmal festzustellen, wie der tagesperiodische Ablauf sich bei raschem Ortswechsel unserer modernen Verkehrsmittel (Zeppelin, Flugzeug) verhält", und noch im selben Jahr berichtete NOHARA (zit. b. ASCHOFF) nach einer Fahrt mit der transsibirischen Eisenbahn in östlicher Richtung, wobei die Sonne täglich $3/4$ Stunden früher aufging, erstmals über Anzeichen einer nachhinkenden Tagesperiodik: "Das führt nach einigen Tagen durch Summierung der Verspätungen dahin, daß man unwillkürlich....erst gegen Mittag im Speisewagen erscheint". Nach Flugreisen um die halbe Erdkugel ergeben sich für den Menschen Schwierigkeiten bei der Umstellung seiner tagesperiodischen

Körperfunktionen, wie Wachsein und Schläfrigkeit, Körpertemperatur, Defäkation usw. auf die neue Ortszeit (ASCHOFF), Umstände, die heute, im Zeitalter des Flugverkehrs, eine Unzahl von Menschen das Wirken einer endogenen Rhythmus-Komponente am eigenen Leib empfinden lassen. Da JORES, besonders auf Grund übereinstimmender Versuchsergebnisse an Pflanzen, Tier und Mensch, bezweifelt, "daß die Bedingungen der Tagesperiodik für den Menschen wesentlich anders sind" als für die übrige, belebte Welt, sollen außerdem noch folgende Ergebnisse von Tierversuchen die Berechtigung der Annahme endogener Anteile an der Tagesrhythmik des Menschen unterstreichen:

1. Unter konstanten Bedingungen, d. h. unter Abschirmung möglichst aller exogener Einflüsse, setzt sich die Tagesperiodik beim Tier im Prinzip fort, zeigt aber im Besonderen deutliche Abweichungen vom gewohnten 24-Stunden-Rhythmus. Es ändert sich die Periodenlänge, was als Erwachen einer "Eigenfrequenz" gedeutet werden kann, die für jede Tierart verschieden ist und in Abhängigkeit von den Delichtungsverhältnissen steht. Die lokomotorische Aktivität von Mäusen wies beispielsweise bei Dauerlicht eine mittlere Periodenlänge von 25,8, bei Dauerdunkel von 23,2 Stunden auf (ASCHOFF 1951).

2. Entsprechend der Tagesperiodik des Menschen (siehe obige Reiseversuche) folgt auch die des Tieres einer raschen Phasenumkehr- oder Verschiebung der "Zeitgeber" um mehrere Tage verzögert (HEMMINGSSEN und KRARUP zit. b. BÜNNING).

3. Viele tagesperiodischen Funktionen von Tieren haben nicht nur ein Maximum während 24 Stunden, sondern zeigen, kur-

venmäßig aufgezeichnet, einen H a u p t - und einen N e b e n-
gipfel, deren zeitlicher Abstand voneinander kürzer ist als
eine halbe Periodenlänge ("Bigeminus" (BETHE)). Dieser Abstand
folgt jahreszeitlich bedingten Änderungen der Tageslichtdauer
bis zu einem bestimmten Grade, widersetzt sich aber übertrie-
benen, künstlichen Verkürzungs- und Verlängerungsversuchen.
So vergrößerte sich bei der Maus der Abstand zwischen Morgen-
und Abendgipfel ihrer Aktivität, der bei einer Belichtungs-
dauer von 12 Stunden rund 15,5 Stunden beträgt, nach 6-stün-
diger Verlängerung der Belichtungszeit nur um 1,5 Stunden und
verkleinerte sich nach 6-stündiger Verkürzung ebenfalls nur
um 1,5 Stunden (ASCHOFF und MEYER-LOHMANN 1955).

4. Die oben erwähnte "Eigenfrequenz" der Tagesperiodik ist
durch künstliche Frequenzänderungen der "Zeitgeber" nur in
Grenzen modulierbar. Im schrittweise verkürzten oder verlänger-
ten Kunsttag entzieht sich bei der Maus die endogene Aktivi-
tätsperiodik bald dem Modulationszwang der willkürlich verstell-
ten "Zeitgeber" und läßt die "Eigenfrequenz" dieses Tieres her-
vortreten (TRIBUKAIT 1954 und 1956).

5. Gegen den Einwand, die sogenannte "endogene" Periodik kön-
ne durch Umwelteinflüsse während der Ontogenese geprägt sein,
sprechen mehrere Untersuchungsergebnisse: Vom Embryonalstadium
an unter völlig konstanten Bedingungen aufgezogene Kücken ent-
wickelten ihre charakteristische, rund 25-stündige Periodik,
selbst wenn die Mutter als möglicher "Zeitgeber" ausgeschal-
tet war (ASCHOFF und MEYER-LOHMANN 1954 b). Ratten, die im ab-
normen 8:8-stündigen Licht-Dunkel gehalten waren, zeigten

trotzdem in der nächsten Generation die für normale Ratten typische "Eigenfrequenz" der Rhythmik (HEMMINGSEN und KRARUP zit. b. BÜNNING). Auch durch drei Generationen fortgesetzte, konstante Lebensbedingungen vermochten die charakteristische Aktivitätsperiodik von Mäusen nicht zum Erlöschen zu bringen. (ASCHOFF 1955 a).

Nach alledem ist das Bestehen eines endogenen Faktors im Tagesrhythmus des Tieres gesichert, beim Menschen zumindest wahrscheinlich. Allgemeingültig läßt sich sagen: Tagesrhythmik ist endogen bedingt und exogen gesteuert.

Problemstellung:

Die vorliegende Untersuchung dient der quantitativen Feststellung der Mitosenrate im Spinal-Ependym der weißen Maus.. KULENKAMPFF und KOLD haben jüngst die Vermutung geäußert, daß die Zellteilungen in diesem Gewebe rhythmisch erfolgten und vermuteten ein Häufigkeitsmaximum in der Zeit zwischen 1 und 3 Uhr nachts. Wenn "unter natürlichen Bedingungen.....alle Tiere eines Kollektivs gleiche Frequenz und Phasenlage ihrer Tagesperiodik" aufweisen (ASCHOFF 1955 a), hat die Suche nach einer etwaigen Mitosen-Tagesperiodik im Ependym durchaus ihre Berechtigung. Zu verschiedenen Tageszeiten untersuchte Tiere mußten daher, bei tatsächlichem Vorliegen eines Rhythmus, wechselnde Mitosenhäufigkeit im Spinalependym zeigen.

Material und Methode:

35 weiße Mäuse eigener Zucht, unter gleichen Ernährungs-, Stall-, Temperatur- und Lichtverhältnissen aufgezogen, wurden

ohne Auswahl nach Größe, Gewicht, Geschlecht oder anderen Merkmalen am 28. Lebenstag durch Scherenschlag dekapitiert, und zwar je 3 Tiere an den 12 geraden Tagesstunden (für 18 Uhr standen nur 2 Tiere zur Verfügung). Das Rückenmark jedes Tieres vom mittleren Thorakalmark abwärts kam spätestens 90 Sekunden post mortem in Fixierungsflüssigkeit nach Sanfelice. 24-stündiger Fixierung und ebensolanger, fließender Wässerung folgte die Stückfärbung mit Borax-Karmin (24 Stunden). Anschließend je 24 Stunden HCl-Alkohol, 3x gewechselter, 70%iger, 80%iger, 96%iger Alkohol, absoluter Isopropylalkohol und Methylbenzoat. Einbettung in Paraffin. 4 μ m-Längsschnittserien über die ganze vorliegende Rückenmarklänge. Bei jedem Tier wurden an aufeinanderfolgenden Schnitten sämtliche Ependymzellkerne gezählt, bis die Zahl 20 000 erreicht war. Zugleich wurden alle im beobachteten Bereich vorhandenen Mitosen registriert (Prophasen wurden nicht berücksichtigt, Telophasen nur dann, wenn die Tochterkerne noch keine Kernmembran gebildet hatten). Die Mitosenzahlen zu gleicher Tagesstunde getöteter Tiere wurden addiert, und aus dem erhaltenen Wert das auf 20 000 Kerne bezogene arithmetische Mittel gebildet. Jedem Kurvenpunkt der Abb. 1 liegen daher die unter 60 000 Kernen festgestellten Mitosen zugrunde (um 18 Uhr nur 40 000 Kerne). Die Abb. 2 zeigt einige typische Mitosen von Ependymzellen.

Untersuchungsergebnisse und Diskussion:

Im Ependym findet sich ein zweigipfliger Tagesrhythmus der Mitosenhäufigkeit. Der höhere, nächtliche Gipfel gruppiert sich hauptsächlich um 22 Uhr, der breitere, vormittägige um

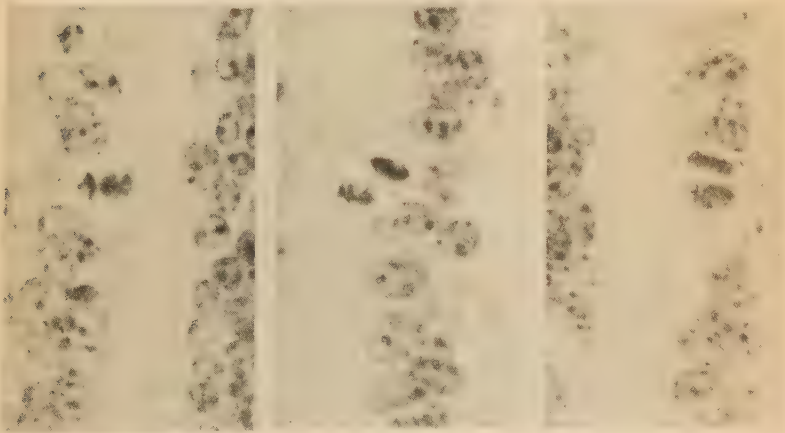
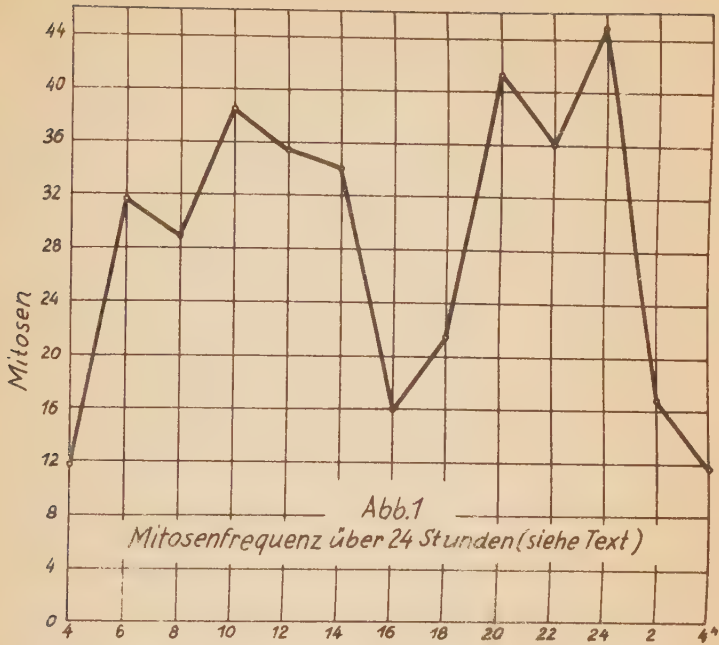


Abb. 2 Mitosen im spinal-Ependym (Meta-, Ana- und Telophase).
Vergrößerung ca. 90fach.

10 Uhr. Bei dem relativ geringen zugrunde gelegten Material . könnte es gewagt erscheinen, den gefundenen Mitosenrhythmus als in seinem zeitlichen Ablauf unbedingt zutreffend anzusehen. Einige unseren Befund bestätigende Ergebnisse anderer Untersuchungen seien deshalb angeführt:

1. Auf die grundsätzliche Möglichkeit eines allgemeinen Mitosen-Tagesrhythmus weist die Tatsache, daß "Rhythmizität...zu den Grundeigenschaften der lebenden Substanz" gehört (BETHE 1941).

2. Ein Mitosenrhythmus wurde auch an anderen Geweben junger Katzen und Mäuse (v. LEYDEN zit. b. BLUMENFELD), in der Praeputial-Epidermis von Knaben (COOPER zit. b. BLUMENFELD) und in der Nierenrinde und Epidermis der Ratte (BLUMENFELD 1939) nachgewiesen.

3. Bedenken gegen die von uns festgestellte Zweigipfligkeit bestehen nicht, da schon BÄRENSPRUNG (zit. b. ASCHOFF) 1851 zwei Tagesgipfel der Temperaturkurve des Menschen feststellte, und ASCHOFF von zwei Aktivitätsgipfeln bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere berichtet. Lichtaktive Tiere haben dabei ihre beiden Aktivitätsgipfel während der Tageslichtperiode, dunkelaktive in der Nacht. Eine Ausnahme von dieser Regel macht die zu den dunkelaktiven Tieren zählende Maus, deren Haupt-Aktivitätsgipfel in den Beginn der Dunkelperiode, deren Nebengipfel jedoch, weitgehend exogen durch das Einsetzen der Tageshelligkeit bedingt, in den Anfang der Lichtperiode fällt (ASCHOFF und MEYER-LOHMANN 1954 a). Auffallenderweise deckt sich das Verhalten der tagesperiodischen Aktivität der Maus

weitgehend mit dem in der vorliegenden Arbeit gefundenen Mitosenrhythmus, ein weiterer Hinweis auf einen "synchronisierten" Verlauf verschiedener tagesperiodischer Funktionen. Das Bestehen eines zweigipfligen Mitosenrhythmus im Ependym der Maus erscheint uns umso gesicherter, als noch nicht abgeschlossene Studien über das tagesrhythmische Verhalten der Ependymzellkerngröße im gleichen Sinne sprechen. Nach den bisherigen Ergebnissen dieser Versuche geht der Kerngrößen Rhythmus dem in unserer Arbeit gefundenen Mitosen-Rhythmus annähernd parallel. Bekanntlich geht jeder Mitose eine Volumenzunahme des Kernes voraus. So erklärt sich die Übereinstimmung zwischen größter Volumenzunahme und größter Mitosenhäufigkeit.

4. Selbst die von uns gefundene Aufsplitterung des nächtlichen Gipfels hat ihre Parallele in anderen Untersuchungsergebnissen am gleichen Versuchstier (ASCHOFF und MEYER-LOHMANN 1954 a).

5. Zweifel könnte lediglich die Zacke im Vormittagsgipfel unserer Kurve auslösen, da nach ASCHOFF dieser Gipfel wegen des ziemlich unvermittelt anbrechenden Tageslichtes stets einheitlich sein sollte. Wir haben jedoch für dieses scheinbare Abweichen von der Regel eine zwanglose Erklärung: Da das Auftreten des ersten Tätigkeitsmaximums bei der Maus an den morgendlichen Tageslichtbeginn gebunden ist, muß es jahreszeitlich bedingten Verschiebungen des Lichtbeginns folgen. Unsere Tiere wurden in der Zeit zwischen dem 2. April und dem 23. Mai getötet. Während dieses Zeitraumes verfrüht sich der Tageslichtbeginn erheblich. Notwendigerweise entspricht das Gewebsbild der im Augenblick der Tötung herrschenden Phasenlage.

Da die um 8, 10, 12, 14 und 16 Uhr untersuchten Tiere am 2. und 3. April, die um 6 Uhr untersuchten aber erst am 23. Mai getötet wurden, dokumentiert die um 6 Uhr erscheinende Zacke den früheren Tageslichtbeginn. Bildlich ausgedrückt entspricht unsere Kurve demnach nicht einer "Momentaufnahme", die den Mitosenrhythmus eines bestimmten Tages wiedergibt. Die "Aufnahme" erscheint vielmehr durch eine "Belichtungsdauer" von fast zwei Monaten an manchen Stellen "verwackelt".

Die Übereinstimmung unserer Befunde mit den Untersuchungsergebnissen in der Literatur ist so auffallend, daß wir an der Existenz eines Mitosenrhythmus im Ependym der weißen Maus keinen Zweifel haben.

Zusammenfassung:

1. Die Mitosenhäufigkeit im Ependym des Zentralkanals der erwachsenen weißen Maus zeigt einen Tagesrhythmus.
2. Dieser Rhythmus hat zwei Gipfel, um 10 und um 22 Uhr. Die Lage beider Gipfel entspricht etwa der bei anderen tagesperiodischen Funktionen der Maus.
3. Die Ergebnisse werden diskutiert.

An dieser Stelle möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kurt N e u b e r t , dafür danken, daß er mir in großzügigem Entgegenkommen die Einrichtungen seines Institutes zur Verfügung stellte.

Herrn Professor Dr. Helmut K u l e n k a m p f f gilt mein herzlicher Dank für die Überlassung des Themas, sowie für die vielen wertvollen Anregungen und Ratschläge zur Durchführung meiner experimentellen Arbeiten und zur Fertigstellung der Niederschrift.

Herrn Dr. F. K r b e k danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung der photographischen Aufnahmen und Herrn H i p p e l i , dem wissenschaftlichen Zeichner des Institutes, für die Ausführung der Kurve.

Literaturverzeichnis:

1. ASCHOFF, J. "Die 24-Stunden-Periodik der Maus unter konstanten Umgebungsbedingungen". Naturwiss. 38, S.506(1951).
2. ASCHOFF, J. "Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik". Naturwiss. 41, S.49(1954).
3. ASCHOFF, J. "Tagesperiodik bei Mäusestämmen unter konstanten Umgebungsbedingungen". Pflügers Arch. Physiol. 262, S. 51-59 (1955 a).
4. ASCHOFF, J. "Exogene und endogene Komponente der 24-Stunden-Periodik bei Tier und Mensch". Naturwiss. 42, S.569 (1955 b).
5. ASCHOFF, J. "Der Tagesgang der Körpertemperatur beim Menschen". Klin. Wschr. 1955, S. 545-551, (c).
6. ASCHOFF, J. und J. MEYER-LOHMANN "Die 24-Stunden-Periodik von Nagern im natürlichen und künstlichen Belichtungswechsel". Zschr. Tierpsychol. 11, S.476 (1954 a).
7. ASCHOFF, J. und J. MEYER-LOHMANN "Angeborene 24-Stunden-Periodik beim Kücken". Pflügers Arch. Physiol. 260, S. 170 (1954 b).
8. ASCHOFF, J. und J. MEYER-LOHMANN "Die Aktivitätsperiodik von Nagern im künstlichen 24-Stunden-Tag mit 6-20 Stunden Lichtzeit". Zschr. vergl. Physiol. 37, S. 107 (1955).
9. BENEDICT, F. G. und J. F. SNELL "Körpertemperatur-Schwankungen mit besonderer Rücksicht auf den Einfluß, welchen Umkehrung der täglichen Lebensgewohnheit beim Menschen hat". Pflügers Arch. Physiol. 90, S. 33-72 (1902).
10. BETHE, A. "Die biologischen Rhythmus-Phänomene als selbständige bzw. erwungene Kippvorgänge betrachtet". Pflügers Arch. Physiol. 244, 1, (1941).

11. BLUMENFELD, C. M. "Periodic Mitotic Activity in the Epidermis of Albino Rat". Science 90, S. 446 (1939).
12. BÜNNING, E. "Die physiologische Uhr". Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958
13. JORES, A. "Endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung für die Tagesperiodik". Dtsch. med. Wschr. 1938, S. 995
14. KULENKAMPPF, H. und W. KOLB "Mitosen im Ependym der erwachsenen weißen Maus". Naturwiss. 44, S. 241 (1957).
15. MENZEL, W. "Zum Wesen der Tagesrhythmik". Ärztl. Wschr. 1947, S. 705.
16. RUDDER, B..de und G. A. PETERSEN "Zur Tagesperiodik der Körpertemperatur beim Menschen". Klin. Wschr. 1935, S. 1814.
17. TRIBUKAIT, B. "Aktivitätsperiodik der Maus im künstlich verkürzten Tag". Naturwiss. 41, S. 92 (1954).
18. TRIBUKAIT, B. "Die Aktivitätsperiode der weißen Maus im Kunsttag von 16-29 Stunden Länge". Zschr. vergl. Physiol. 38, S. 479-490 (1956).
19. VÖLKER, H. ("Über tagesperiodische Schwankungen einiger Lebensvorgänge des Menschen". Pflügers Arch. Physiol. 215, S. 43-77 (1927).

Lebenslauf:

Am 9. Februar 1934 wurde ich in Marktredwitz geboren, als Sohn des praktischen Arztes Dr. Paul Schreml und seiner Ehefrau Hedwig, geborene Ritter. Nach 4 Jahren Volksschulbesuch wurde ich im Herbst 1944 Schüler des humanistischen Gymnasiums in Hof (Saale). Im Sommer 1946 wechselte ich auf das humanistische Gymnasium in Metten (Donau) über, wo ich 1952 das Reifezeugnis erhielt.

Im Wintersemester 1952/53 begann ich an der Universität Würzburg mein Medizinstudium und bestand im April 1955 die ärztliche Vorprüfung. Nach insgesamt 11 Studiensemestern an der Universität Würzburg legte ich im August 1958 die ärztliche Prüfung ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Ludwig Schreml.

